PROCESE INTRACRANIENE ÎNLOCUITOARE DE SPAŢIU

Colectivul Clinicii de Neurologie,
sub redacţia Prof. Dr. D. Constantin
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila", Bucureşti

Ghidul a fost elaborat după metodologia de elaborare a ghidurilor de practică medicală, pusă la dispoziţie de Colegiul Medicilor.

Capitolele abordate vor fi:

1. Introducere
   a. importanţă,
   b. date epidemiologice,
   c. beneficiile potenţiale ale aplicării diagnosticului şi tratamentului precoce,
   d. costuri implicate.
2. Criterii de diagnostic clinic şi paraclinic
3. Tratament prespital
4. Criterii de internare şi secţia în care este indicată internarea
5. Tratamentul în spital
6. Durata medie a spitalizării şi criteriile de externare
7. Urmărirea pe termen lung şi profilaxia secundară
8. Bibliografie

Capitolele 3, 4, 6, 7, nu au fost abordate din lipsa datelor necesare, ele rămânând deschise!

Am încadra în grupa proceselor înlocuitoare de spaţiu următoarele:

A. tumori cerebrale primare,
B. tumori cerebrale secundare (metastaze),
C. procese infecţioase cerebrale şi spinale,
D. hematoame cerebrale şi spinale,
E. leziuni ischemice cerebrale şi spinale,
F. malformaţii vasculare cerebrale şi spinale.

Vom aborda primele două entităţi, următoarele patru fiind dezvoltate în cadrul capitolelor referitoare la infecţii ale SNC şi respectiv accidente vasculare.

A. TUMORI CEREBRALE PRIMARE

I. Introducere

Tumorile cerebrale primare reprezintă un capitol important al neurologiei, fiind foarte diverse ca simptomatologie, mărime, localizare, invazivitate.

Datele epidemiologice sunt în general limitate din mai multe cosiderente: complexitatea examenului histologic, lipsa acestuia în unele cazuri, natura retrospectivă a unora dintre studii sau numărul mic de pacienţi al altora, accesul inegal la noile tehnologii etc.

Din cauza lipsei unor date epidemiologice în legătură cu neoplasmele cerebrale din ţara noastră, vom aminti câteva date din SUA. Aici sunt diagnosticate anual 24.000 de tumori primare cerebrale. Datele privind incidenţa lor provin dintr-un studiu efectuat în 1973-1974, înaintea erei tomografiei computerizate. Aceasta este de 8,2/100.000 locuitori, în populaţia generală, frecvenţa crescând între 55-74 ani la 20,4%, vârstă de la care începe să scadă din nou la 15,4%. Alte surse estimează incidenţa anuală a tumorilor primare cerebrale din SUA la 15/100.000 locuitori. Numărul deceselor prin cancere în 1996 a fost estimat la 400.000. Dintre acestea, 18.000 au fost prin tumori cerebrale primare. La copii, neoplasmele primare cerebrale reprezintă 22% din totalul cancerelor, aflându-se pe locul doi după leucemii.

Din punct de vedere histologic, glioamele (60%) cu predominanţă masculină şi meningioamele (20%) cu predominanţă feminină sunt cele mai frecvente la adulţi. La copii predomină meduloblastomul şi astrocitomul.

Mortalitatea şi morbiditatea au cunoscut o uşoară scădere datorită progreselor efectuate în anesteziologie, tehnicile microchirurgicale şi stereotaxice, radioterapie, chimioterapie.

Nu există date privind costurile directe şi indirecte ale acestei afecţiuni în ţara noastră.

II. Criterii de diagnostic clinic şi paraclinic

1. Istoric şi examen clinic *(necesare şi la nivel de medic de familie)*
   - deficit neurologic progresiv subacut care se dezvoltă în zile-săptămâni;
   - instalare *de novo* a crizelor de tip:
     – focal,
     – cu deficit ictal prelungit (peste 1 oră),

– status epilepticus,
– deficit focal interictal asociat.
- pacienţi cu cefalee, vărsături şi edem papilar;
- pareze de nervi cranieni (diplopie, deficit de câmp vizual, surditate de percepţie unilaterală);
- pacienţi cu cefalee nemigrenoasă, instalată relativ recent (prezentă de cel puţin o lună), însoţită de elemente clinice caracteristice presiunii intracerebrale crescute (cefalee care trezeşte pacientul din somn, vărsături, confuzie).

2. Analize de laborator: HLG, VSH, biochimie
3. Rgr. toraco-pulmonară
4. CT cerebral (cu substanţă de contrast):
   - are sensibilitate relativ mare, dar nu are specificitate;
   - nu este util pentru examinarea fosei posterioare.
5. RMN cerebrală (cu substanţă de contrast)
   - *costuri crescute*, *nu este disponibil în teritoriu*;
   - înlocuieşte CT datorită sensibilităţii mai mari, uşurinţei în efectuarea imaginilor multiplanare fără a pierde detalii şi evaluării în condiţii mai bune a răspunsului la tratament;
   - contraindicată în HIC.
6. Biopsia
   - Biopsia stereotaxică – mortalitate < 1%;
   - Biopsie deschisă.

   Punctele 1-6 reprezintă standard de practică.
7. Puncţia lombară
   - nu se face de rutină;
   - rar furnizează informaţii diagnostice;
   - risc de herniere cerebrală;
   - utilă şi necesară în carcinomatoza meningiană.
8. Angiografia
   - va fi cerută de neurochirurg pre-operator;
   - vizualizează deplasarea vaselor de către tumoră şi vascularizaţia acesteia;
   - diferenţiază anevrismele de tumori.
9. PET
   - nu este disponibil momentan în ţară;
   - costuri crescute;
   - ajută în diferenţierea necrozei de iradiere de tumoră viabilă;
   - rol în ghidarea tratamentului oncologic.
10. Spectroscopia RM
    - *metodă disponibilă;*
    - *experienţă relativ redusă în centrele de imagistică;*
    - diferenţiază necroza de iradiere de tumoră activă, prin evaluare tridimensională cu înregistrarea simultană a RM clasice.
11. EEG
    - furnizează informaţii suplimentare despre funcţia cerebrală;
    - poate arăta o tulburare focală dată de un neoplasm;
    - decelează modificări mai difuze, reflectând alterări ale statusului mental.

III. Tratament prespital

IV. Criterii de internare şi secţia în care este indicată internarea

V. Tratamentul în spital

Principii generale de tratament

Există mai multe principii importante care ghidează tratamentul pacienţilor cu tumori cerebrale primare.

- dacă se face abstracţie de histologia tumorală, cel mai bun prognostic este oferit în cazul *extirpării cât mai complete a tumorii*, asociată cu o morbiditate chirurgicală cât mai mică şi un diagnostic cât mai corect. Decizia referitoare la gradul de agresivitate chirurgicală pentru o tumoră cerebrală primară este complexă şi depinde de:
  – vârstă,
  – starea generală a pacientului,
  – posibilitatea de a scădea eficient efectul de masă al tumorii,
  – rezecabilitatea tumorii (numărul şi localizarea leziunilor),
  – la pacienţii cu boală recurentă, timpul de la ultima intervenţie chirurgicală.
- *metodele chirurgicale* includ: biopsia stereotaxică, biopsia chirurgicală, sau rezecţia tumorală majoră, caracterizată în general prin rezecţia a mai mult de 80% din tumoră.
- *diagnosticul anatomo-patologic* este de o importanţă majoră, dar dificil, de aceea o cât mai mare cantitate de ţesut trebuie trimisă pentru analiză.
- este necesară o *evaluare RMN fără şi cu substanţă de contrast* la 24-72 ore postchirurgical, pentru aprecierea resturilor tumorale după intervenţia chirurgicală.
- *radioterapia* include mai multe metode şi anume iradierea externă, brahiterapia, radiochirurgia. Cea mai utilizată metodă este iradierea externă. Radioterapia interesează un volum ţintă tumoral limitat (definit ca regiunea anormală T2 ponderată pe RMN şi 1-2 cm în plus ca marjă de siguranţă). Doza totală prescrisă este în general de aproximativ 50-60 Gy. În prezent, indicaţiile de iradiere cerebrală „whole-brain" sunt din ce în ce mai limitate.
- *algoritmul terapeutic* diferă în funcţie de tipul tumorii.

Există numeroase clasificări ale tumorilor cerebrale primare în funcţie de diverse criterii. Conform clasificării OMS, glioamele reprezintă aproximativ jumătate din totalul tumorilor cerebrale primare. În funcţie de tipul celulelor gliale din care se dezvoltă, sunt descrise astrocitoamele, ependimoamele, oligo-

dendroglioamele, meduloblastoamele. Astrocitoamele se împart în 4 grade: gradul 1 şi 2, sau de grad mic, bine diferenţiate, cu evoluţie mai lentă şi gradul 3 (anaplastic) şi 4 (glioblastom multiform), numite şi de grad înalt, cu creştere rapidă şi invazivitate mare.

Vom aborda următoarele tipuri de tumori: astrocitomul cu grad înalt de invazivitate, astrocitomul cu grad scăzut de invazivitate, oligodendrogliomul, ependimomul, meningiomul, Limfomul primar al SNC (non-SIDA).

a. Astrocitoamele cu grad înalt de invazivitate

Astrocitoamele gradul III (astrocitomul anaplastic) şi gradul IV (glioblastomul multiform) sunt cele mai frecvente tipuri de neoplasm cerebral primar şi sunt responsabile de 2,3% dintre decesele datorate neoplasmelor.

Glioblastomul multiform reprezintă 50% din toate cazurile de glioame şi incidenţa maximă se remarcă între 45 şi 55 ani.

Astrocitoamele cu grad înalt de invazivitate infiltrează difuz ţesuturile înconjurătoare şi, de cele mai multe ori, depăşesc linia mediană interesând şi emisferul contralateral. Gliomatoza cerebrală este caracterizată de diseminarea astrocitelor neoplazice, deseori implicând un întreg emisfer cerebral.

Factorii de prognostic cei mai importanţi ţin de diagnosticul histologic, vârstă, tipul şi durata simptomelor, extinderea rezecţiei chirurgicale.

Simptomatologia

Simptomatologia dată de acest tip de neoplasm constă în:

- semne de presiune intracraniană crescută,
- convulsii,
- semne neurologice de focar în funcţie de dimensiunile şi localizarea tumorii şi importanţa edemului peritumoral.

Explorarea imagistică

Aceste tumori nu asociază în general hemoragii sau calcificări, dar determină un edem peritumoral şi un efect de masă important. Se intensifică la administrarea substanţei de contrast. Au fost descoperite celule tumorale în edemul peritumoral, ceea ce corespunde anomaliilor descrise de RMN-ul T2 ponderat. Este dificil de evaluat rezultatul terapiei folosind CT sau RMN deoarece extinderea şi distribuirea contrastului, edemul şi efectul de masă ţin mai degrabă de o funcţie a integrităţii barierei hemato-encefalice decât de modificările dimensionale ale tumorii. Din acest motiv, alţi factori care exacerbează disfuncţia barierei hemato-encefalice, cum ar fi intervenţia chirurgicală, radioterapia, corticoterapia, pot mima progresia tumorală prin accentuarea prizei de contrast, anormalităţile din secvenţele T2 ponderate şi efectul de masă.

Principii de tratament

Chirurgia

Scopurile ei sunt:

- obţinerea unui diagnostic;
- ameliorarea simptomatologiei legate de creşterea presiunii sau compresiei intracraniene;
- reducerea corticoterapiei.

Rezultatele ei sunt:

- supravieţuirea mediană doar cu chirurgie este de aproximativ 4 luni.
- valoarea intervenţiei extinse comparativ cu biopsia este bazată pe studii retrospective; multe dintre ele sugerează că extinderea rezecţiei prelungeşte supravieţuirea în unele subgrupuri de pacienţi (peste 50 de ani cu glioblastom multiform şi scor Karnofsky peste 70) (recomandare II A).
- îmbunătăţeşte de asemenea rezultatul pentru pacienţi cu astrocitoame recurente de grade înalte.

Iradierea externă face parte din terapia standard pentru pacienţii cu astrocitoame de grad înalt, urmând atât exciziei cât şi biopsiei (bazat pe un studiu randomizat efectuat în anii 70, comparând tratamentul de susţinere postoperator, carmustina (BCNU), iradierea, iradierea + BCNU. Supravieţuirea la 1 an a fost 3% pentru chirurgia singură, 12% la cei cu BCNU postoperator şi 24% la cei cu iradiere postoperatorie.

- în mod curent se foloseşte radioterapia externă cu fracţionare convenţională (doza pe fracţiune 1,8-2 Gy, o fracţiune pe zi, iradiere 5 zile pe săptămână cu pauză în week-end).
- rolul tehnicilor de iradiere focală (brahiterapie, radiochirurgie) în această boală difuz-infiltrativă rămâne neclar, ele fiind folosite deocamdată în cadrul trialurilor clinice.

Chimioterapia este de valoare redusă la pacienţii cu glioblastom multiform, dar poate fi benefică la pacienţii mai tineri şi la cei cu astrocitoame anaplazice.

- studii randomizate folosind BCNU au demonstrat o uşoară îmbunătăţire a supravieţuirii la 18 luni, dar fără beneficiu la 12 şi 24 de luni. O meta-analiză a demonstrat de asemenea un beneficiu modest asupra supravieţuirii datorate chimioterapiei adjuvante. Un studiu recent al Medical Research Council asupra chimioterapiei adjuvante, care include aproape 700 de pacienţi, nu a arătat beneficiu pentru procarbazină, CCNU şi vincristină (PCV) la pacienţii cu glioame maligne şi nici pentru PCV la cei cu

astrocitoame anaplazice. Din păcate, chimioterapia disponibilă actual nu oferă beneficii cât de mici acestor pacienţi.
- alte nitrozouree au fost încercate fără beneficiu mai mare decât BCNU. Temozolomid, aprobat de FDA pentru administrarea la pacienţii cu astrocitom anaplazic recurent, este studiat în tratamentul adjuvant şi la pacienţii cu gliobastom multiform.
- regimurile chimioterapice multiagent nu au arătat a fi superioare BCNU singur la pacienţii cu gliobastoma multiforme. De asemenea, un studiu a sugerat că asocierea procarbazinei, lomustinei (CCNU) şi vincristinei (PCV) poate fi superioară BCNU la pacienţii cu astrocitom anaplazic; totuşi analize subsecvente arată că este o mică diferenţă între acest regim şi BCNU.
- studii recente au demonstrat convingător că anticonvulsivantele P450 inductoare, cum ar fi fenitoinul, fenobarbitalul şi tegretolul pot afecta în mod dramatic farmacologia multor agenţi chimioterapici.
- au fost încercate alte căi de administrare, dar acestea au fost asociate cu costuri adiţionale, toxicitate crescută şi nu a fost demonstrată în mod clar o creştere a supravieţuirii. Administrarea locală de BCNU folosind un polimer biodegradabil (buretele Gliadel), plasat intraoperator în cavitatea chirurgicală, a demonstrat o îmbunătăţire modestă, dar statistic semnificativă a supravieţuirii cu astrocitom de grad înalt recurent. Studii actuale sugerează că acest polimer BCNU poate de asemenea să prelungească supravieţuirea la pacienţii cu glioblastom multiform diagnosticat *de novo*, care sunt candidaţi la rezecţie optimală.

Algoritm de tratament

- o dată ce pacientul se prezintă cu un aspect clinic sau imagistic compatibil cu un astrocitom de grad înalt, este necesară evaluarea neurochirurgicală în vederea *rezecţiei maximale posibile,* care trebuie efectuată ori de câte ori este posibil. Dacă o înlăturare masivă a tumorii este considerată prea riscantă, o biopsie deschisă sau stereotaxică trebuie să fie efectuată pentru stabilirea diagnosticului;
- extinderea înlăturării tumorii trebuie să fie documentată printr-un *RMN imediat postoperator* efectuat fără şi cu contrast;
- urmând chirurgiei, *radioterapia* trebuie administrată în funcţie de clasa de prognostic. Pacienţii se împart, după criterii clinico-patologice (vârsta, status de performanţă, histologie) în următoarele categorii:
  – *cu prognostic favorabil* – pacienţi tineri, cu indice de performanţă bun, ce au supravieţuire mediană de 12-24 luni;
  – *cu prognostic nefavorabil* – pacienţi vârstnici, cu indice de performanţă scăzut şi supravieţuire mediană 6-9 luni.

Categoria cu prognostic favorabil:
- rezecţia maximală (*maximum safe resection*) este urmată de radioterapie adjuvantă, plus sau minus chimioterapie;
- radioterapia adjuvantă îmbunătăţeşte supravieţuirea mediană (nivel I de evidenţă, grad de recomandare A);
- se utilizează cel mai frecvent *iradierea externă* cu fracţionare convenţională (1,8-2 Gy/fracţiune, 5 fracţiuni pe săptămână) până la doza totală de 60-64 Gy; există un avantaj modest în supravieţuire dacă se folosesc doze > 50 Gy faţă de cele < 50 Gy (nivel I de evidenţă);
- se pot folosi şi fracţionări neconvenţionale (hiperfracţionare, fracţionare accelerată, hipofracţionare); nu s-a demonstrat superioritatea lor faţă de cea convenţională;
- radioterapia pe volume limitate este recomandată în defavoarea celei *whole-brain* (grad de recomandare B); dacă se utilizează iradierea la debut a întregului conţinut cranian (datorită caracterelor infiltrative tumorale), cel puţin 25-30% din doza totală trebuie administrată prin iradiere externă pe volume reduse (pentru creşterea dozei totale şi scăderea efectelor secundare ale tratamentului); rolul suplimentării iradierii externe prin *radioterapie stereotaxică* sau *brahiterapie interstiţială* nu este complet elucidat; se aplică în cadrul trialurilor clinice.

Categoria de prognostic nefavorabil:
- tratamentul standard include rezecţia maximală (*maximum safe resection*) urmată de radioterapie adjuvantă;
- radioterapia adjuvantă este indicată deoarece îmbunătăţeşte supravieţuirea şi statusul neurologic chiar şi la pacienţii cu prognostic nefavorabil (grad de recomandare A);
- se folosesc scheme scurte de radioterapie externă cu fracţionare neconvenţională; doza totală de iradiere 28-45 Gy în 4-20 fracţiuni (grad de recomandare B);
- nu există nici un beneficiu al utilizării chimioterapiei la acest grup de pacienţi (nivel II de evidenţă);

- deoarece *chimioterapia* este de beneficiu marginal şi nu este curativă, poate fi administrată ca terapie adjuvantă sau la prima recurenţă. În general, BCNU este administrată la pacienţii cu glioblastom multiform şi temozolomida sau PCV este dată pacienţilor cu astrocitom anaplazic. Pacienţii tineri cu scoruri de performanţă bune şi tumori de grad scăzut beneficiază probabil mai mult de chimioterapie decât grupurile cu prognostic prost. O metaanaliză a trialurilor clinice publicată în 1993 (Fine şi colab) a sugerat un posibil avantaj al folosirii chimioterapiei adjuvante adăugate radioterapiei; pe de altă parte, cel mai mare trial MRC (British Medical Research Council), publicat în 2001, nu a putut evidenţia avantajele folosirii combinaţiei procarbazina, lomustina şi vincristina în terapia astrocitoamelor anaplastice şi glioblastoamelor multiforme; Temozolomida (Temodal) administrată concomitent cu radioterapia şi apoi ca tratament adjuvant pare să prelungească supravieţuirea la pacienţii cu glioblastom; necesită confirmarea trialurilor viitoare.
- pacienţii trebuie să fie urmăriţi cu atenţie prin *RMN seriate* după completarea radioterapiei, deoarece aceasta poate produce disfuncţii adiţionale ale barierei hemato-encefalice, necesitatea de corticoterapie poate creşte şi imagistica poate arăta mai rău în primele 3 luni după încheierea radioterapiei, chiar dacă nu există o progresie a tumorii. *RMN precoce* permite titrarea potrivită a dozelor de corticoterapie, depinzând de extinderea efectului de masă şi edemul cerebral. *Scanări mai tardive* sunt folosite pentru recurenţa tumorii. Descoperirea precoce a recurenţelor este necesară atât timp cât sunt disponibile opţiuni de tratament sistemic pentru pacienţi cu boală recurentă.
- când *recurenţa* este detectată, îngrijirea depinde de vârsta pacientului, statusul de performanţă, histologie, răspunsul la terapia iniţială, timpul de la diagnosticul iniţial şi dacă recurenţa este locală sau mai difuză. Dacă tumora pare să fi *recidivat local*, opţiunile includ repetarea rezecţiei, cu sau fără burete impregnat cu BCNU plasat în cavitatea chirurgicală, radioterapie, administrarea sistemică a chimioterapiei. Dacă *tumora este nerezecabilă*, sau chirurgia este prea riscantă, radioterapia locală sau administrarea sistemică de chimioterapice pot fi luate în considerare. Dacă *recurenţa este difuză*, chimioterapia sistemică poate fi cea mai bună opţiune. Chirurgia poate fi luată în considerare pentru o leziune simptomatică.

b. Astrocitoame cu grad redus de invazivitate

Astrocitoamele invazive de grad jos sunt un grup divers de malignităţi relativ rare şi cu evoluţie ce depinde de mai mulţi factori. *Astrocitoamele difuze* (tipuri fibrilare, protoplasmice, gemistocitice) reprezintă 70% din această grupă, fiind slab circumscrise, invazive şi treptat evoluează spre astrocitoame de grad înalt.

Cel mai frecvent *astrocitom neinfiltrativ* este astrocitomul pilocitic care este circumscris, deseori rezecabil chirurgical şi care se transformă rareori. Este mai frecvent la nivelul cerebelului la copii, dar apare şi în cortexul adulţilor. Alte astrocitoame rare de grad jos sunt: xantoastrocitomul pleomorfic, astrocitomul subependimal cu celule gigante, subependimomul.

Simptomatologia

Simptomatologia astrocitoamelor infiltrative constă în:

- convulsii (66%),
- cefalee,
- deficite focale.

Caracteristici

- durata mediană de la instalarea simptomelor la diagnostic variază de la 6 la 17 luni.
- vârsta medie a incidenţei pentru această tumoră este de 37 ani.
- cel mai puternic predictor al supravieţuirii este vârsta. Media de supravieţuire la 10 de ani, pentru copii, este de 83%, în timp ce supravieţuirea medie pentru cei de peste 40 de ani este de doar 5 ani.
- tipic sunt leziuni care nu captează contrast la scanările CT/MRI.
- diagnosticul imagistic al astrocitoamelor de grad jos este incorect în 25% dintre cazuri, în majoritatea dintre acestea fiind apreciate ca astrocitoame de grad înalt.
- deşi există părerea că astrocitoamele de grad jos sunt benigne, majoritatea acestora se comportă agresiv, în ciuda chirurgiei şi radioterapiei.
- intervenţia chirurgicală timpurie nu determină vindecarea şi poate produce deficite neurologice. Mai mult, deseori aceşti pacienţi nu sunt ţinuţi sub observaţie. Ei pot avea o formă stabilă de boală la scanări seriale pentru luni sau ani, după care boala poate evolua.

Principii de tratament

Chirurgia

Rămâne o modalitate importantă de diagnostic şi tratament pentru aceşti pacienţi.

- obiectivul principal al chirurgiei este de a oferi ţesut adecvat pentru diagnosticul histopatologic şi grading.
- biopsiile cu ac sunt deseori efectuate când leziunile sunt adânci sau în regiuni critice ale creierului. Rezultatele biopsiei pot fi înşelătoare, glioamele având deseori grade variate de celularitate, mitoze, sau necroze de la o regiune la alta.
- rolul exciziei totale a tumorii rămâne nerezolvat, dar literatura sugerează un beneficiu pentru rezecţia chirurgicală agresivă. Deoarece aceste tumori sunt relativ rare, seriile publicate în general includ pacienţi trataţi de-a lungul unor decade, mijloacele de evaluare nemaifiind actuale (în trecut, rezecţia completă a unei tumori era bazată pe raportul chirurgului). Shaw a urmărit 126 de pacienţi cu astrocitoame şi oligoastrocitoame mixte. Ratele de supravieţuire după excizie totală au fost de 52% la 5 ani şi 23% la 10 ani, aceste rate fiind identice cu cele după excizie subtotală sau doar biopsie. Majoritatea pacienţilor a primit radioterapie, dar cu preponderenţă cei care au suferit doar o excizie subtotală. Aceasta sugerează că, în cazul aplicării radioterapiei, gradul de excizie chirurgical este mai puţin important. Alte studii (Berger şi colab.) au sugerat o prelungire a supravieţuirii la pacienţii care au suferit rezecţie totală, comparativ cu cei care au suferit o intervenţie mai puţin radicală. Recomandarea generală (II A) pentru tratarea astrocitoamelor este de a încerca în primul rând excizia tumorii cu evitarea compromiterii funcţionale.

Radioterapia

Nu există consens privitor la iniţierea radioterapiei postoperatorii. Unii oncologi o recomandă imediat, alţii o întârzie până când progresia tumorii este evidentă.

- după Shaw, radioterapia imediată prelungeşte supravieţuirea. De asemenea, doze mai mari par a fi mai eficiente – ratele de supravieţuire la 5 ani au fost de 68%, 47% şi 21% la pacienţii ce au primit o doză totală de ≥ 53 Gy, < 53 Gy, sau respectiv fără iradiere.
- alţi autori nu au raportat o prelungire a supravieţuirii la pacienţii iradiaţi. Un studiu randomizat iniţiat de Organizaţia Europeană pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului nu a arătat diferenţe în supravieţuire între iradierea timpurie şi tardivă, dar s-a observat un timp mai lung până la recurenţă în cea dintâi. Un studiu similar al Grupului Cooperativ pentru Tumori Cerebrale nu a fost încă raportat.
- se recomandă radioterapia pe volume limitate, iradierea întregului creier (whole-brain) ducând la creşterea neurotoxicităţii. Volumul ţintă este format din tumora reziduală, edem perilezional şi o margine de 2-3 cm.
- evaluarea extinderii tumorii se face cel mai bine prin secvenţe T2 fără agent de contrast (nu captează contrastul).
- iradierea standard este de 54 Gy dată în şedinţe de 1,8 Gy pe zi.

Chimioterapia

Nu are un rol în tratamentul standard al astrocitoamelor de grad jos, exceptând poate recurenţele.

Algoritm de tratament

- se recomandă rezecţia maximală;
- extinderea rezecţiei va fi documentată cu RMN imediat postoperator;
- pacienţii tineri vor fi ţinuţi sub observaţie;
- pacienţii care au avut excizie parţială sau biopsie diagnostică trebuie trataţi cu radioterapie imediat, mai ales dacă sunt simptomatici sau au semne de boală progresivă cu 50-55 Gy în 25-30 fracţiuni (fracţionare convenţională, 1,8-2 Gy pe fracţiune, 5 fracţiuni pe săptămână);
- pacienţii cu tumoră asimptomatică reziduală trebuie urmăriţi până apar semne de progresie a bolii, înaintea iniţierii radioterapiei;
- această atitudine este de asemenea raţională la pacienţii cu astrocitom de grad mic difuz, neurotoxicitatea crescând cu mărimea portului pentru radioterapie necesar pentru a cuprinde întreaga tumoră;
- în momentul recurenţei se va practica chirurgia pentru leziunile rezecabile. Aceasta va fi urmată de radioterapie sau reiradiere dacă pacientul a avut un răspuns pozitiv anterior la radioterapie;
- recurenţa locală poate fi tratată cu iradiere locală şi/sau chimioterapie.

c. Oligodendrogliomul

Caracteristici

- din punct de vedere radiologic, oligodendroglioamele cu grad mic apar cu limite clare de demarcaţie, uneori conţin calcificări şi nu prind bine substanţa de contrast.
- aspectul tipic de „ou ochi“ a acestor tumori este evident la parafină, dar nu apare la examenul extemporaneu.

- oligodendroglioamele anaplastice sunt caracterizate prin celularitate mare, pleomorfism celular, mitoze frecvente, proliferări endoteliale şi necroză.
- aceste tumori pot fi confundate anatomopatologic cu glioblastomul multiform, dar au un prognostic şi un răspuns la radioterapie mai bune.
- durata medie de supravieţuire la pacienţii cu oligodendroglioame cu grad scăzut este de aproximativ 10 ani, iar la cei cu oligodendroglioame anaplastice de aproximativ 3 până la 5 ani. Pacienţii cu oligoastrocitoame mixte tind să aibă un prognostic similar cu cei cu oligodendroglioame pure.

Principii de tratament

- este preferată rezecţia cât mai completă a tumorii, aceasta depinzând de starea generală a pacientului.
- extirparea totală a acestor tumori este deseori posibilă deoarece în 50% dintre cazuri sunt localizate în lobii frontali.
- date retrospective au sugerat că radioterapia ameliorează controlul local şi supravieţuirea, iar studii încă neconfirmate definitiv au arătat că oligodendroglioamele răspund la chimioterapia tip PCV sau la alţi agenţi.

Algoritm de tratament

- algoritmul este asemănător cu cel pentru astrocitoame cu grad jos.
- dovezile sunt destul de puternice în privinţa creşterii supravieţuirii după îndepărtarea totală a tumorii şi creşterea supravieţuirii.
- radioterapia adjuvantă are rol important în tratamentul acestor tumori;
- în caz de rezecţie completă a oligodendroglioamelor de grad jos, consensul este că ne putem abţine de la radioterapie dacă pacientul este urmărit cu atenţie. Acest lucru este indicat în special la pacienţii tineri. Pentru pacienţii cu tumori de grad jos parţial excizate, sunt aceleaşi indicaţii ca pentru pacienţii cu astrocitoame de grad jos.
- valoarea menţinerii sub observaţie a pacientului sau a iradierii tardive va fi cunoscută doar după ce rezultatele studiilor EORTC, BTCG vor fi cunoscute.
- radioterapia este indicată în cazul rezecţiilor incomplete sau tumorilor simptomatice; se foloseşte iradierea externă cu fracţionare convenţională, doza totală 50-55 Gy în 25-30 fracţiuni; studii de faza II au comparat scheme de hiperfracţionare (două fracţiuni pe zi de 1,1 Gy până la doza totală de 72,6 Gy, cu micşorarea volumelor iradiate după 55 Gy) cu iradierea convenţională, fără a se demonstra beneficii suplimentare din punct de vedere al supravieţuirii; tendinţa ocazională a oligodendroglioamelor de a disemina prin LCR nu justifică iradierea craniospinală. Oligodendrogliomul anaplastic este mai agresiv decât cel low-grade; rezecţia maximală este urmată de iradiere adjuvantă, doza totală 60 Gy în 30-33 fracţiuni; volumul ţintă include patul tumoral, eventuala masă tumorală reziduală şi o margine de 2-3 cm;
- rapoarte preliminare încurajatoare referitoare la răspunsul oligodendroglioamelor la chimioterapie au fost publicate în ultimii ani. Totuşi, rolul acesteia administrată înainte sau după radioterapie pentru oligodendroglioame de grad jos, rămâne necunoscut. Studiile randomizate care să se adreseze acestei probleme sunt la nivel de planificare; folosirea chimioterapiei la pacienţii cu oligodendrogliom de grad jos nou diagnosticat nu este recomandată ca standard; algoritmul de tratament pentru pacienţii cu oligodendrogliom anaplastic este similar cu cel pentru astrocitoamele de grad înalt. S-a demonstrat o rată mare de răspuns a recidivelor locale la combinaţia PCV (procarbazina, CCNU şi vincristina); chimioterapia PCV adjuvantă poate creşte supravieţuirea pacienţilor cu oligodendroglioame; se aşteaptă rezultatele trialului RTOG 94-02 care compară, pentru oligodendroglioamele anaplastice, iradierea adjuvantă (59,4 Gy în 33 fracţiuni) cu combinaţia PCV 4 serii, urmate de aceeaşi radioterapie adjuvantă.

d. Ependimoamele şi ependimoamele anaplastice

- Ependimoamele apar atât la copii cât şi la adulţi. La copii, aproximativ 2/3 dintre ependimoame apar infratentorial şi 1/3 supratentorial, fiind exact opusul adulţilor.

Simptomatologie

- semne de HIC,
- mimează leziuni de trunchi cerebral,
- leziuni multiple de nervi cranieni,
- deficite cerebeloase,
- rigiditate a cefei dacă infiltrează porţiunea superioară a măduvei cervicale.

Principii terapeutice

- rezultatul este strâns legat de extensia rezecţiei chirugicale. Pacienţii cu tumori rezecate total tind să aibă cel mai bun prognostic, pe

când chiar şi ependimoamele benigne sau de grad jos, dacă nu sunt complet rezecate, au un prognostic nefavorabil.
- radioterapia îmbunătăţeşte semnificativ controlul tumorii şi supravieţuirea. Supravieţuirea la 5 ani variază între 33 şi 80% la pacienţii iradiaţi.
- ependimoamele supratentoriale au în general un prognostic mai prost decât cele infratentoriale, deoarece o proporţie mai ridicată a leziunilor supratentoriale este de grad înalt şi lasă volume mai mari reziduale după rezecţia chirurgicală.
- nivelul relativ mic de implicare a nevraxului şi rezultatele echivalente în serii comparând iradierea locală versus cea craniospinală argumentează puternic pentru restrângerea volumului de iradiere la nivelul fosei posterioare la copii cu ependimom. Folosirea câmpurilor locale este de preferat şi în ependimoamele de grad histologic înalt (anaplastice).
- doza de iradiere este de 50-55 Gy. Rata ridicată de recurenţă după rezecţia incompletă a stimulat cercetarea în privinţa creşterii dozei totale, folosirii fracţionărilor neconvenţionale (hiperfracţionare) şi utilizării radioterapiei stereotactice la nivelul leziunilor reziduale.
- pentru ependimoamele anaplastice, se recomandă iradierea întregului ax craniospinal, sau a întregului creier, cu o suplimentare a dozei.
- recurenţa locală este principalul model de eşec.
- însămânţarea spinală este rară în absenţa eşecului local.
- recurenţa este similară la ependimoamele cu grad înalt de diferenţiere tratate cu câmpuri locale sau iradiere a axului craniospinal.
- iradierea profilactică craniospinală sau a întregului creier nu duce la îmbunătăţirea supravieţuirii.
- metastazele spinale nu pot fi prevenite prin tratament profilactic.
- rolul chimioterapiei în tratamentul ependimoamelor este slab definit. S-a încercat un mare număr de medicamente, dar fără rezultate. Nici un studiu nu a arătat un avantaj de supravieţuire cu chimioterapia asociată iradierii, comparativ cu iradierea singură, la copii sau adulţi cu ependimoame nou diagnosticate.
- chimioterapia este considerată ca o ultimă opţiune „de salvare“ în unele cazuri.

Algoritm de tratament

- tratamentul depinde de histologie, extensia rezecţiei chirurgicale şi diseminarea bolii la axul craniospinal.
- pentru pacienţii cu ependimom bine diferenţiat la care s-a efectuat o rezecţie totală şi au un RMN de screening negativ al axului spinal, atât menţinerea sub observaţie cât şi iradierea cu câmp limitat sunt acceptabile.
- dacă este evidenţiată extinderea bolii la nivel spinal, trebuie administrată iradiere craniospinală.
- pacienţii cu ependimom anaplastic ar trebui evaluaţi şi printr-un RMN spinal după biopsie sau rezecţie subtotală. Dacă RMN este negativ, trebuie efectuată radioterapie limitată, iar dacă este pozitiv, se indică iradierea craniospinală.
- urmărirea pacienţilor cu ependimom depinde de extinderea şi localizarea bolii. Când boala este localizată, trebuie evaluat sediul interesat prin RMN efectuat la 1-2 luni postoperator, apoi la fiecare 3-4 luni în primul an. În al doilea an, se va repeta RMN la fiecare 6 luni în funcţie şi de riscul recidivei locale, a extinderii acesteia, de date histopatologice sau alţi factori relevanţi. Dacă recurenţa este observată la nivelul creierului şi măduvei cu ocazia uneia dintre aceste scanări, trebuie considerată chirurgia ca tratament simptomatic. Dacă iradierea nu s-a efectuat iniţial, chirurgia trebuie urmată de radioterapie. Dacă chirurgia nu poate oferi ameliorare, radioterapia este o opţiune.

e. Meningiomul

- meningioamele reprezintă 20% dintre toate tumorile intracraniene la bărbaţi şi 38% la femei.
- incidenţa este de 2 la 100.000, fiind maximă în decada 6 şi 7.
- meningioamele multiple apar în 5-15% dintre cazuri.
- OMS împarte meningioamele în tipice sau benigne şi atipice sau maligne (12%), acestea dând metastaze sistemice în 24% dintre cazuri.
- recurenţa apare la 3% dintre cele benigne şi la 78% din cele maligne.
- radiografia craniană poate arăta calcificări, hiperostoze, tomografia evidenţiază o leziune izointensă sau uşor hiperintensă, uneori lobulată, sau calcificată, bine delimitată, ce pare desprinsă din dură, cu edem în jur, care prinde bine şi omogen contrastul.
- la RM, tumora poate fi izointensă (65%), sau hipointensă (35%) comparativ cu substanţa cenuşie în T1, ca şi în T2. Prinde contrast intens şi omogen. Se evidenţiază raporturile ei cu structurile vecine, precum şi vascularizaţia.

- în 15% dintre cazuri, aspectul imagistic mimează un gliom (hemoragii, necroze, chisturi).
- se estimează o rată de creştere de 0,24 cm/an.

Simptomatologie

- crize,
- deficite vizuale,
- deficite motorii,
- afectări de nervi cranieni,
- sd. de hipertensiune intracraniană.

Algoritm terapeutic

Chirurgia

- excizia totală este de dorit, ea depinzând de factori precum localizarea, existenţa deficitelor de nervi cranieni, vascularizaţia, invazia sinusurilor venoase, prinderea vaselor.
- excizia parţială va fi efectuată pentru meningioamele de sfenoid, orbitale, de sinus sagital, ventriculare, cerebelopontine şi de nerv optic.
- abstinenţa chirurgicală se are în vedere pentru meningioamele de sinus cavernos, din cauza riscului de lezare a arterei carotide interne sau a nervilor cranieni.
- morbiditatea postoperatorie este de 1-4%.
- recurenţa la 10 ani este de 9% pentru rezecţiile complete şi de 40% pentru cele parţiale.
- supravieţuirea la 10 ani este de 43-77% după rezecţia completă.
- folosirea realităţilor virtuale permite chirurgilor să facă reconstrucţia tridimensională a creierului, alegând cea mai bună tehnică, iar RM intraoperator evidenţiază imagini în timp real, pe durata operaţiei.
- embolizarea preoperatorie permite reducerea vascularizaţiei tumorii, uşurând excizia şi reducând sângerarea.

Radioterapia

Este indicată în mai multe situaţii:

- tumori reziduale după chirurgie;
- tumori recurente;
- tumori cu histologie malignă;
- localizări dificile pentru chirurgie;
- contraindicaţii pentru chirurgie;
- rata de control local la 10 ani a fost de 18% pentru rezecţia parţială, crescând la 82%, când a fost urmată de iradiere;
- recurenţa pentru meningioamele maligne este de 90% în rezecţia parţială şi 41% când se adaugă iradierea;
- iradierea externă foloseşte fracţionarea convenţională, doza totală fiind de 50-54 Gy;
- pentru meningioamele localizate la baza craniului, şi pentru meningioamele maligne, marginea de siguranţă este mai generoasă (3-4 cm), iar doza totală creşte la 60 Gy;

Terapia hormonală

Terapia hormonală

- terapia antiestrogenică este ineficace;
- terapia antiandrogenică este în studiu (Mifepristone-RU 486).

Chimioterapia

Se recurge la ea în ultimă instanţă, pentru cei cu recurenţe, rezecţii multiple, iradiere maximă.

Experienţa este limitată şi niciun agent nu s-a dovedit eficace.

f. Limfomul primar al SNC

(Acest algoritm este schiţat pentru pacienţii cu LP al SNC fără imunosupresie)

- este o formă agresivă de limfom non-Hodgkinian care se dezvoltă la nivelul creierului, măduvei spinării, ochiului şi uneori leptomeningelui, fără dovezi de implicare sistemică.
- reprezintă 0,52% dintre toate tumorile primare ale creierului. Incidenţa sa a crescut dramatic în ultimii 20 de ani la pacienţii imunocompetenţi şi imunocompromişi.
- la pacienţii imunocompetenţi cu LP al SNC, media de vârstă este de 55 de ani, la cei imunocompromişi este frecvent mai scăzută (31 de ani la cei cu SIDA).
- tumora este infiltrativă şi tipic se extinde dincolo de leziunea primară, după cum este evidenţiat de CT sau RMN.
- suferinţa poate fi multifocală în peste 50% dintre cazuri.
- tumorile sunt frecvent periventriculare şi pot implica celulele ependimale, sau, dacă sunt localizate mai periferic, se pot extinde la leptomeninge.

Simptomatologie

- deficit focal neurologic (hemipareză, disfazie), > 50% din cazuri;
- modificări ale statusului mental (pierdere de memorie, confuzie etc);
- simptome de HIC (cefalee, greaţă),1/3 dintre pacienţi;
- convulsiile sunt mai puţin frecvente apărând la 10% din cazuri.

Evaluarea paraclinică

- scop diagnostic şi terapeutic.
- CT – tumora izodensă sau hiperdensă comparativ cu creierul ce prinde substanţa de contrast în majoritatea cazurilor.

- RMN – tumora este izodensă sau hipodensă pe imaginile T1 şi T2 şi densitatea creşte la administrarea de substanţă de contrast. Totuşi, există cazuri când tumora nu prinde contrast atât la CT cât şi la RMN determinând confuzie şi făcând dificil diagnosticul.
- vizualizarea limfomului primar al SNC este afectată de administrarea anterioară de steroizi (dexametazonă). Creşterea densităţii la administrarea de substanţă de contrast se atenuează. iar volumul tumorii poate scădea mult.
- există semne imagistice caracteristice: distribuţie periventriculară, accentuare inelară, leziuni multiple şi un grad de edem mai mic decât în cazul unei metastaze sau gliom de dimensiuni similare.
- dacă după examenul RMN există o suspiciune importantă de limfom primar de SNC, este preferabil să nu se înceapă tratamentul cu steroizi empiric, ci să se efectueze o puncţie lombară cu examinarea LCR (dacă aceasta se poate efectua în siguranţă, fără risc de herniere datorită unei presiuni intracraniene crescute).
- LCR prezintă limfocitoză, dar foarte rar se pot vizualiza celulele maligne limfoide. Se poate creşte sensibilitatea testului prin utilizarea markerilor moleculari monoclonali.
- evaluare oftalmologică cu lampă cu fantă pentru a exclude o uveită malignă.
- teste de imunohistochimie pentru a evidenţia monoclonalitatea cu lanţuri uşoare gamma sau kappa şi utilizarea markerilor moleculari utili în diagnosticul diferenţial între o leziune inflamatorie şi limfomul malign.
- pentru un diagnostic cert este necesară o biopsie a leziunilor intracraniene, ea putând fi uneori fals negativă, mai ales dacă pacientul a primit anterior steroizi.
- dacă biopsia nu a permis diagnosticul, steroizii vor fi întrerupţi treptat şi pacientul va fi urmărit îndeaproape atât clinic cât şi radiologic. Dacă leziunile recidivează trebuie repede efectuată o nouă biopsie, înainte de administrarea de steroizi. Dacă însă biopsia leziunii nu a permis un diagnostic pozitiv cert de limfom şi pacientul nu a primit anterior tratament cu steroizi, trebuie considerate alte diagnostice (proces inflamator).

Principii terapeutice

Steroizi

- modifică semnificativ aspectul CT sau RMN.
- modifică aspectul histologic al ţesutului, nepermiţând un diagnostic de certitudine.
- se recomandă utilizarea lor judicioasă sau temporizarea administrării lor până la obţinerea de ţesut pentru biopsie.
- se vor administra steroizi numai dacă pacientul prezintă risc crescut de herniere datorită unei presiuni intracraniene crescute.

Biopsia stereotaxică

- obiectivele terapiei chirurgicale sunt modeste şi limitate la obţinerea unei bucăţi mici de ţesut pentru diagnostic, cu risc de morbiditate minim şi fără a se încerca rezecţia chirurgicală.
- majoritatea autorilor recomandă ca metodă chirurgicală biopsia stereotaxică. Această recomandare a rezultat din studii care demonstrează un beneficiu similar la pacienţii la care s-a efectuat rezecţia completă sau rezecţia extensivă subtotală comparativ cu cei la care s-a făcut numai biopsie stereotaxică. În plus, rezecţia agresivă a fost asociată frecvent cu risc crescut de apariţie a deficitelor neurologice postoperatorii.

Radioterapie

- controversa majoră privind radioterapia în limfomul primar al SNC este momentul optim al administrării acesteia.
- trebuie utilizată ca terapie de primă intenţie, în combinaţie cu chimioterapia sau trebuie utilizată numai la anumiţi pacienţi sau numai în cazul unei recurenţe?
- deşi această problemă nu a fost încă definitiv rezolvată, majoritatea autorilor recomandă iradierea după chimioterapie.
- unii autori sugerează utilizarea radioterapiei numai în caz de recurenţă sau progresie a bolii, pentru a reduce riscul sechelelor neurofiziologice determinate de aceasta. DeAngelis & co au recomandări similare, dar numai dacă pacienţii cu limfom primar de SNC au > 50 de ani, deoarece experienţa lor a arătat un risc mic de apariţie a neurotoxicităţii radioterapiei la pacienţi cu vârste < 50 de ani.
- rolul radioterapiei la pacienţii cu limfom primar de SNC este în continuă cercetare.
- studii anterioare au demonstrat că aceste tumori sunt radiosensibile şi că se pot obţine remisiuni complete sau parţiale utilizând doze între 20 şi 50 Gy. Remisiunile sunt de scurtă durată, recidivele apărând rapid, în interval de luni.
- RTOG a efectuat un studiu cu doze intensificate în care 41 de pacienţi cu limfom primar al SNC non-SIDA au primit 40 Gy radioterapie a întregului creier, urmată apoi de 20 Gy doză supli-

mentară în regiunile afectate. Supravieţuirea medie a fost de 12.2 luni cu recidive tumorale frecvente în zonele în care se administraseră dozele de amplificare. Limitări similare au fost menţionate şi de DeAngelis & co, ca şi de alţi investigatori.

- dozele recomandate actual sunt între 40 şi 50 Gy (întregul creier) fără doze de amplificare.
- în limfomul ocular, iradierea ambilor ochi cu 36 Gy este tratamentul de elecţie.
- urmărirea neurofiziologică la pacienţii cu remisiune care nu au fost trataţi prin radioterapie, a demonstrat status cognitiv stabil.

Chimioterapie

- creşte semnificativ perioadele de remisiune şi supravieţuirea generală.
- supravieţuirea medie numai după radioterapie este de aproximativ 12 luni. Când este asociată o formă oarecare de chimioterapie, supravieţuirea medie creşte la 30-41 de luni.
- în majoritatea cazurilor studiate, chimioterapia a fost administrată înainte de radioterapie şi a avut ca rezultat remisiuni complete sau parţiale.
- Methotrexatul se pare că este cel mai eficient drog şi poate fi administrat atât intravenos cât şi intraarterial. DeAngelis & co au utilizat de asemenea methotrexat (i.v. şi intratecal) înainte de radioterapie plus cytarabină la 31 de pacienţi. Supravieţuirea medie globală a fost de 42,5 luni cu remisiuni parţiale la 17 pacienţi şi stabilizarea bolii la 5 pacienţi.
- regimurile fără methotrexat nu sunt eficiente. Ele au ca model CHOP şi includ ciclofosfamidă în combinaţie cu alte droguri, în general doxorubicina, vincristina şi prednisonul. Rata de supravieţuire şi durata remisiunilor sunt mult mai mici decât în cazul regimurilor bazate pe methotrexat şi sunt deseori asociate cu o creştere a incidenţei toxicităţii neurologice (ciclofosfamida şi doxorubicina penetrează slab bariera hematoencefalică intactă).

Evaluare de stadializare

- include o evaluare completă a SNC,
- examen al FO,
- puncţie lombară,
- RMN, în special dacă LCR este pozitiv şi/sau pacientul are simptome de suferinţă medulară.
- test HIV,
- radiografie pulmonară,
- un examen fizic complet,
- analize de sânge complete (în special HLG şi teste hepatice) sunt suficiente pentru a exclude o implicare sistemică.

Algoritm de tratament

Chimioterapia pre-iradiere vs. post-iradiere – tratamentul trebuie iniţiat cât mai repede.

- pentru metotrexat şi cisplatin, unele date, mai ales în literatura pediatrică, indică faptul că administrarea chimioterapiei pre-iradiere este mai puţin neurotoxică decât chimioterapia post-iradiere.
- chimioterapia pre-iradiere permite evaluarea eficienţei acestei terapii fără o variabilă suplimentară care este iradierea.
- un număr de regimuri diferite de chimioterapie şi agenţi a fost folosit fără un consens asupra regimului optimal.
- singurul agent pentru care există un răspuns semnificativ este metrotrexatul în doze mari (3g/m) („regimul standard“).
- există o serie de studii de faza I şi II care a sugerat că administrarea chimioterapiei pre-iradiere poate prelungi timpul până la progresia tumorii şi creşte media de viaţă comparativ cu iradierea singură.
- mare parte dintre studii folosind chimioterapia pre-iradiere a demonstrat oricum că bătrânii sau pacienţii care au un scor de performanţă Karnofsky slab, nu răspund bine la chimioterapie.
- pentru pacienţi tineri şi mai sănătoşi (ex. cei până la 60 de ani cu scor Karnofsky de 40 sau mai mult şi cei peste 60 de ani cu KPS în jur de 50), sunt indicate unele forme de chimioterapie pre-iradiere, în mod curent cu doze mari de metotrexat ca cel mai frecvent regim.
- în uveita malignă, se face iradiere orbitală, atât timp cât penetranţa metotrexatului şi altor medicamente la acest nivel este slabă. Dacă are şi pleiocitoza malignă în LCR, se va lua în considerare chimioterapia directă intratecală.
- pentru pacienţii varstnici şi cei cu un scor Karnofski mic, este indicată în primul rând iradierea globală a creierului, în ideea de a induce rapid un răspuns favorabil, de a reduce morbiditatea şi de a optimiza calitatea vieţii. Pentru pacienţii care răspund bine la această terapie se poate considera chimioterapia când boala revine. Pentru cei care nu răspund bine la iradiere şi la cei la care boala evoluează, este sugerată îngrijirea paleativă.

Recurenţa

- pentru pacienţii mai tineri cu un bun scor de performanţă şi care au primit chimioterapie preiradiere şi totuşi în final au recăderi, decizia de tratament este de regulă între continuarea chimioterapiei şi/sau iradiere externă.

- pentru cei care au fost iradiaţi anterior rămâne doar opţiunea continuării chimioterapiei sistemice şi/sau intratecale. Poate există un rol al iradierii focalizate mai ales la nivelul axului spinal, pentru pacienţii care suferă de morbiditate neurologică de la o leziune focală.
- pentru pacienţii care au fost iniţial trataţi cu chimioterapie, dar nu au primit iradiere externă, decizia între a continua chimioterapia sau a se proceda la iradiere la momentul recăderii depinde de o serie de factori. Cel mai important constă în durata de răspuns la chimioterapia iniţială. Dacă a fost un răspuns relativ lung ca durată (mai mare de 1 an) atunci tratamentul cu acelaşi regim sau cu alt regim bazat pe doze mari de metotrexat este rezonabilă. Pacienţii care au recăderi la scurt timp după chimioterapie trebuie să primească radioterapie, cu sau fără chimioterapie intratecală, cu sau fără iradiere spinală. Regimuri chimioterapeutice alternative trebuie considerate pentru cei la care radioterapia întregului creier nu poate fi efectuată.

B. TUMORI CEREBRALE SECUNDARE (METASTAZE CEREBRALE)

Introducere

- metastazele cerebrale sunt cele mai comune tumori intracraniene la adulţi şi apar de 10 ori mai frecvent decât tumorile cerebrale primare. Ca un rezultat al progreselor în diagnosticul şi tratamentul leziunilor metastatice cerebrale, mulţi pacienţi sunt ajutaţi de tratament şi nu mor prin metastazele cerebrale.
- survin la 20%-40% dintre adulţi şi la 6-10% dintre copiii cu cancer. La adulţi sunt comune în cancerele de plămâni (36-64%), sân (15-25%), tegument (melanom) (5-20%), iar la copii neuroblastoame şi unele tipuri de sarcoame. Orice cancer sistemic poate metastaza cerebral. Un procent mai mic de metastaze cerebrale este dat de colon, rect, rinichi, prostată, testicul, ovar şi sarcoame. Peste 60% dintre pacienţii cu metastaze cerebrale au leziuni pulmonare.
- numai 60-75% sunt simptomatice, restul descoperindu-se la examinarea imagistică sau autopsie.
- aceste leziuni iau naştere în general prin diseminare hematogenă şi sunt mai comune la joncţiunea între substanţa albă şi cenuşie, unde calibrul relativ îngust al vaselor tinde să capteze embolii tumorali.
- localizarea este în 80% dintre cazuri emisferică, alte sedii anatomice fiind mai rar implicate: cerebel (15%), trunchi cerebral (5%). Ganglionii bazali, glanda pineală şi hipofiza sunt foarte rar implicate.
- aproximativ 80% dintre pacienţii cu metastaze cerebrale au un istoric de cancer sistemic anterior şi 70% au metastaze cerebrale multiple evidente la RMN. Tumorile abdominale şi renale dau metastaze unice, de obicei, în timp ce neoplasmul pulmonar şi melanomul dau leziuni multiple.
- semnele de prezentare şi simptomele leziunilor metastatice cerebrale sunt similare cu cele ale altor leziuni ocupatoare de spaţiu.
- cel mai bun test diagnostic este RMN cu contrast (gold standard). CT-ul identifică leziunile multiple numai la 50% dintre pacienţi în timp ce RM la aceaşi pacienţi ridică procentul la 75%. Totuşi, nu toate leziunile cerebrale la pacienţii cu cancer sunt metastaze cerebrale. Pentru aceste leziuni, nu există caracteristici imagistice patognomonice, ci doar sugestive: localizare periferică, formă sferică, enhancement periferic, edem perilezional şi leziuni multiple.
- factori de prognostic favorabil sunt:
  - indice Karnofsky mare (tabelul 1),
  - metastază unică,
  - absenţa metastazelor sistemice,
  - vârsta <60-65 ani,
  - tumoră primară controlată,
  - supravieţuirea mediană în luni, în funcţie de cele trei clase de prognostic, este ilustrată în tabelul 2.

Simptomatologie

- cefalee (40-50%);
- deficite neurologice focale (40%);

Tabelul 1
Status-ul de performanţă Karnofsky

KPS 100	Normal, fără acuze, fără boală evidentă
KPS 90	Capabil de activităţi normale, semen şi simptome minore de boală.
KPS 80	Activitate normală cu efort, unele semne şi simptome de boală.
KPS 70	Are grijă de sine, nu poate efectua activitate normală sau muncă fizică.
KPS 60	Necesită asistenţă ocazională, dar poate îndeplini nevoile personale în mare măsură.
KPS 50	Necesită asistenţă considerabilă şi asistenţă medicală frecvent.
KPS 40	Neputincios, necesită îngrijiri speciale şi asistenţă.
KPS 30	Foarte afectat, necesită spitalizare deşi decesul nu este iminent.
KPS 20	Foate bolnav, spitalizare şi tratament activ suportiv-necesare .
KPS 10	Muribund
KPS 0	Deces

Tabelul 2
Supravieţuirea pacienţilor cu metastaze cerebrale în funcţie de clasa de prognostic

Clasa prognostică	Criterii	Timpul median de supravieţuire (în luni)
I	KPS 70 Vârsta < 65 ani Tumoră primară controlată Fără metastaze sistemice	7,1
II	KPS 70 şi cel puţin una dintre următoarele: Vârstă > 65 ani Tumoră primară necontrolabilă Metastaze sistemice	4,2
III	KPS < 70	2,3

- crize (15-20%);
- debut brusc ca în AVC (5-10%), când se produce hemoragie în tumoră (carcinoame renale, melanoame, coriocarcinoame);
- alterarea statusului mental;
- deficit cognitiv.

Principii de tratament

- pacienţii cu un cancer primar necunoscut, care prezintă una sau două leziuni cerebrale, necesită o evaluare sistemică atentă.
- printre pacienţii cu un cancer cunoscut, rezecţia este indicată la cei cu tumoră accesibilă şi boală sistemică limitată.
- pentru leziuni rezecabile trebuie considerată chirurgia, pentru cele nerezecabile radiochirurgia sau alte forme de terapie cu doze înalte localizate.
- extensia chirurgiei depinde de accesibilitate şi de condiţia generală a pacientului. Înlăturarea totală este preferată, studiile demonstrând un beneficiu de supravieţuire la aceşti pacienţi.
- pacienţii cu boală sistemică progresivă trebuie să fie trataţi doar cu radioterapie paliativă „whole-brain" (a întregului creier).
- tumorile radiosensibile, cum ar fi cancerul pulmonar cu celule mici şi limfomul, trebuie tratate prin iradierea paliativă mai degrabă decât prin chirurgie.
- pentru pacienţi cu boala recurentă, terapia anterioară influenţează în mod clar terapiile ulterioare; ei trebuie să fie evaluaţi pentru statusul bolii sistemice.
- două studii randomizate prospective au comparat chirurgia plus radioterapia whole-brain cu radioterapia exclusivă, la pacienţi cu tumori relativ radiorezistente şi au găsit o diferenţă semnificativă la primul lot în privinţa ratei de supravieţuire la pacienţii cu o singură metastază cerebrală accesibilă chirurgical, cu status bun neurologic şi fără boală sistemică activă. În plus, la aceeaşi categorie, s-a observat şi reducerea recurenţelor.
- radioterapia externă exclusivă „whole-brain" este indicată la pacienţii cu metastaze unice care nu sunt candidaţi pentru chirurgie sau radiochirurgie, la cei cu boală sistemică activă, sau în cazurile cu metastaze cerebrale multiple.
- iradierea stereotaxică (radiochirurgia), singură sau asociată radioterapiei externe, dă rezultate comparabile chirurgiei urmate de radioterapie, pentru leziuni ≤ 3-3,5 cm diametru. Poate fi utilă în îngrijirea leziunilor nerezecabile.
- dacă boala la nivel SNC survine la instalarea progresiei sistemice, iradierea întregului creier (cu o doză totală de 30-40 Gy în 10-20 fracţiuni) este indicată dacă pacienţii nu au fost iradiaţi anterior. Pentru pacienţii care au fost iradiaţi, reiradierea trebuie considerată numai dacă au avut un răspuns pozitiv la tratamentul precedent. Această nouă radioterapie poate include iradiere a întregului creier (20-30 Gy în 10-15 fracţiuni) sau iradiere pe volume reduse.
- răspunsul la chimioterapie este asemănător cu al tumorilor primare. Rareori trebuie folosită ca terapie primară. Multe tumori metastatice nu sunt foarte chimiosensibile (cele provenite de la cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancere primare necunoscute, melanom), în timp ce altele sunt chimiosensibile (cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de sân).
- la fiecare 3 luni postiradierea întregului creier, trebuie efectuat un RMN cu substanţă de contrast. În cazul descoperirii unei recidive locale, dacă răspunsul la primul ciclu a fost pozitiv, trebuie repetată radioterapia. Dacă evaluarea imagistică (CT) demonstrează prezenţa a una sau 2 leziuni recurente şi pacientul este stabil şi cu boală sistemică ce răspunde la tratament, se pot include între opţiunile terapeutice chirurgia, radioterapia, sau radiochirurgia.

Algoritm de tratament

a. metastază unică (evidenţiată prin RMN cu contrast)

- *chirurgia* – trebuie considerată la oricare pacient cu leziune unică, accesibilă din punct de vedere al localizării, mai ales când este de dimensiuni mari, produce efect de masă şi/sau hidrocefalie obstructivă. Tehnicile moderne precum stereotaxia, ghidajul ultrasonic, mapping-ul, neuro-

anestezia, au redus mortalitatea sub 3%, iar morbiditatea sub 10%.

- alţi pacienţi care beneficiază de chirurgie sunt cei cu diseminare sistemică în vederea ameliorării calităţii vieţii, dacă boala este controlabilă (metastaze osoase de la un cancer de sân), sau dacă neoplasmul primar este radiorezistent (renal, melanom).
- radiochirurgia stereotaxică – eliberarea unei doze unice, înalte de radiaţii, utilizând surse multiple de cobalt (gamma-knife), sau acceleratorul liniar, pentru o ţintă tumorală cu diametru maxim de 3-3,5 cm – protejează ţesutul nervos indemn perilezional.
- este o metodă cost-eficienţă superioară chirurgiei, care se practică cu anestezie locală, în ambulator, sau necesitând o noapte de spitalizare.
- este benefică pentru pacienţii care din diverse motive nu pot fi operaţi.
- trialuri comparative între chirurgie şi radiochirurgie sunt de dorit, dar greu de organizat.
- rata de control local este de 80-90%.
- metastazele provenind din tumori radiorezistente (melanom, carcinom renal), răspund la fel de bine ca şi cele provenite de la cancere radiosensibile.
- radiochirurgia singură sau asociată iradierii externe a creierului este superioară celei din urmă utilizată singură, în privinţa controlului local, supravieţuirii şi calităţii vieţii.
- complicaţiile precoce ale metodei constau în: edem (7-10%) mai ales în primele 2 săptămâni, cu cefalee, greaţă, vărsături, accentuarea deficitelor neurologice, convulsii, reversibile în general cu steroizi.
- complicaţiile tardive constau în radionecroză (5-11%), care necesită reintervenţie la 4% dintre pacienţi.
- iradierea întregului creier (whole-brain), după chirurgie sau radiochirurgie are rolul de a distruge celulele tumorale restante locale sau la distanţă după chirurgie sau radiochirurgie.
- recăderile locale sau la distanţă sunt reduse (18% după chirurgie şi radioterapie, faţă de 70% după chirurgie singură) ($P < 0,001$), dar fără o diferenţă de supravieţuire la cele 2 grupuri).
- radiochirurgia urmată de iradiere externă a creierului ameliorează supravieţuirea numai la cei fără semne de boală sistemică activă.
- complicaţii precoce constau în fatigabilitate, alopecie, disfuncţii ale trompei lui Eustachio, iar cele tardive în neurotoxicitate.
- la cei iradiaţi pot apărea frecvent modificări imagistice precum atrofie corticală, ventriculomegalie, hiperintensitate periventriculară T2 a substanţei albe, modificări care la 11% dintre pacienţi au şi expresie clinică (deficit mnezic, demenţă, tulburări de mers, incontinenţă urinară).
- pentru a se evita astfel de complicaţii, se administrează o doză totală de maxim 40-50 Gy în fracţiuni de 1,8-2 Gy.
- iradierea întregului creier ca metodă terapeutică singulară se foloseşte pentru cei cu leziune unică neabordabilă chirurgical sau radiochirurgical, mai ales la cei cu boală sistemică diseminată, activă. Un studiu randomizat a arătat că rezecţia chirurgicală a unei singure leziuni, urmată de iradierea întregului creier la pacienţii cu boală sistemică progresivă nu îmbunătăţeşte supravieţuirea comparativ cu radioterapia exclusivă a întregului creier.
- supravieţuirea este de 3-6 luni.
- se admnistrează 30 Gy în 10 fracţiuni.

b. Metastaze multiple

- chirurgie – pentru cei cu max. 3 leziuni, care sunt accesibile, relativ tineri, cu status neurologic bun şi boală sistemică controlată, rezultatele chirurgiei sunt comparabile cu metastazele unice.
  - dacă una dintre leziuni cauzează un efect de masă ce ameninţă supravieţuirea.
- iradierea întregului creier – supravieţuire 2-6 luni.
- iradierea întregului creier (30-40 Gy în 10-20 de fracţiuni) cu sau fără radiochirurgie stereotaxică în anumite cazuri.
- la pacienţii cu stare neurologică severă o radioterapie mai rapidă se poate încerca (20 Gy în 5 fracţiuni).
- chemoterapia – la pacienţii cu leziuni metastatice de la un carcinom cu celule mici, cu celule germinale sau carcinom de sân.

Carcinomatoza meningee

- metastazele leptomeningee apar la 4-15% dintre pacienţii cu cancer.
- creşterea incidenţei este atribuită creşterii supravieţuirii pacienţilor cu cancer.
- în general, tumorile solide invadează meningele: cancerul de sân (12-34%), de plămân (10-26%), melanomul (17-25%), gastrointestinal (4-14%), limfomul non-Hodgkinian şi leucemia limfocitară acută.
- în 7% dintre cazuri, punctul de plecare rămâne necunoscut.
- media de supravieţuire este de 6 luni, tratamentul ameliorând calitatea vieţii.

- diagnostic;
- simptomatologie;
- cefalee 75%;
- afectarea statusului mental 65%;
- deficite ale mersului 27%;
- greaţă, vărsături 22%;
- crize 11%;
- pareze de nervi cranieni;
- afectare medulară;
- explorări paraclinice;
- LCR -presiune crescută;
- pleiocitoză;
- proteinorahie;
- scăderea glucozei;
- celule neoplazice – patognomonic; ele apar în 55% dintre cazuri la prima puncţionare, procentul crescând la 80% după a doua.

Absenţa lor nu exclude diagnosticul. 41% dintre pacienţii cu carcinomatoză meningee confirmată la autopsie au avut LCR normal.

- CT cerebral şi spinal cu contrast evidenţiază *enhancementul* şanţurilor intergirale, a ependimului, a spaţiului subarahnoidian, hidrocefalie. Uneori coexistă metastaze intraparenchimatoase (25-46%), durale (16-37%), spinale epidurale (1-5%).
- Mielo-CT-îngroşarea rădăcinilor nervoase, defecte de umplere, blocaje în scurgerea LCR, noduli subarahnoidieni
- RMN cu contrast, spinal şi cerebral, detectează tumorile meningee la 50% din pacienţii cu LCR negativ şi la 92% din cei cu LCR pozitiv. Detectează nodulii subarahnoidieni, tumorile intraspinale, compresiile spinale epidurale. Rezultatele fals negative sunt de 30% pentru RMN şi de 58% pentru CT.

Tratamentul

- Este paliativ.

Radioterapia

- nu este de rutină din cauza posibilităţii mielosupresiei.
- se administrează la locurile de obstrucţie ale LCR pentru a asigura dezobstrucţia lui şi aplicarea chimioterapiei intratecale.
- se mai încearcă când punctul de plecare este pulmonar, mamar, sau în limfom.
- după chimioterapie, pe zonele cu tumoră vizibilă imagistic, care se asociază cu simptomatologie corespunzătoare zonei respective.
- doza totală: 24-30 Gy în 2 săptămâni.

Chimioterapia

- Sistemică nu este indicată din cauza pasajului limitat al agenţilor la nivelul barierei hematoencefalice.
- se încearcă în cancerul pulmonar, mamar sau limfom.
- administrare intratecală prin cateter intraventricular cu metotrexat – 10-12 mg de 2 ori pe săptămână, cytozine arabinozide 50 mg de 2 ori pe săptămână şi thiotepa 10 mg de 2 ori/săpt (asociere optimă).
- răspunsul apare la 60% dintre pacienţi la prima cură, la 29% la a doua şi la 13% la a 3-a.
- calea intraventriculară asigură o distribuţie mai uniformă decât prin puncţii lombare.
- complicaţiile sunt trecătoare şi constau în meningite aseptice (43%).

Chirurgia

- În hidrocefalie neresponsivă la radioterapie, pentru instalarea şuntului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Arnold SM, Patchell RA** – Diagnosis and management of brain metastases. *I Hematol Oncol Clin North Am*, 2001, 15, 1085-1107.
2. **Berger MS, Dleiganis AVK, Dobbins J et al** – The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas.
3. **Brada M, Foord T** – Radiosurgery for brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002, 14, 28-30.
4. **Buatti JM, Friedman WA, Meeks SL, Bova FJ** – RTOG 90-05: the real conclusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47, 269-271.
5. **Chao CKS, Perez CA, Brady LW** – Radiation Oncology, Management decisions, 2rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 129-156.
6. **Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S** – Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (suppl), 114.
7. **DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH et al** – Primary CNS lymphoma: Combined Treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology*, 40, 80-86, 1990.
8. **Fine HA, Mayer RJ** – Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med*, 119, 1093-1104, 1993.
9. **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS** – Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 1993, 71, 2585-2597.
10. **Gaspar L, Scott C, Murray K, Curran W** – Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radial Oncol Biol Phys*, 2000, 47:1001-1006.
11. **Gupta T, Sarin R** – Poor-prognosis high-grade: evolving an evidence-based standard of care. *The Lancet Oncology*, 3, 9, 2002.
12. **Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al** – A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Ratiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36, 549-556.
13. **Lesser GJ, Grossman SA** – Chemotherapy of high grade astrocytomas. *Semin Oncol*, 1994, 21, 220-235.
14. **Levin VA, Gutin PH, Leibel S** – Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer:

Principles and Practice of Oncology, 4 th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, 1679-1737.

15. **Medical Research Council Brain Tumour Working Party** – Randomised trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytomas: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol,* 2001, 19, 509-518.
16. **National Comprehensive Cancer Network** – Practice Guidelines in Oncology. V.1. 2002, Central nervous system cancers.
17. **Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH et al** – Supratentorial low-grade astrocytomasin adults. *Neurosurgery*, 1993, 32, 554-559.
18. **Principles of neurology** – seventh edition, McGraw-Hill, 2001, *Intracranial neoplasms and paraneoplastic disorders*, 676-733.
19. **Schiff D** – Single brain metastasis. *Curr Treat Options Neurol*, 2001, 3, 89-99.
20. **Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM et al** – Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43, 321-327, 1999.
21. **Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithaurer BW et al** – Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg*, 1989, 70, 853-861.
22. **Soffietti R, Ruda R, Mutani R** – Management of brain metastases. *J Neurol*, 2002, 249, 1357-1369.
23. **Stupp R, Dietrich PY et a**l – Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus Temozolomide followed by adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol*, 2002, 20, 5, 1375-1381.
24. **Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D et al** – Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1998, 42, 437-445.
25. **Van den Bent MJ** – The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14, 717-723.